

*На правах рукописи*

*Коф*

**КОСОЛАПОВА ЛИЛИЯ СЕРГЕЕВНА**

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ  
ТИОПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ  
НА БАЗЕ 3-ПИРРОЛИН-2-ОНА**

**02.00.03 – органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

**Казань – 2013**

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

- Научный руководитель:** кандидат химических наук, доцент  
**Курбангалиева Альмира Рафаэловна**
- Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»  
**Кривенько Адель Павловна**
- кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова» КазНЦ РАН  
**Калинин Алексей Александрович**
- Ведущая организация:** ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Защита диссертации состоится «19» декабря 2013 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 по химическим наукам при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». С авторефератом можно ознакомиться на сайте [www.kpfu.ru](http://www.kpfu.ru). Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научная часть.

Автореферат разослан « » ноября 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.081.30  
кандидат химических наук, доцент



Казимова  
Марина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ<sup>1</sup>

**Актуальность работы.** Химия гетероциклических соединений – одна из интенсивно развивающихся областей органической химии. Азотсодержащие гетероциклы занимают в ней лидирующее место благодаря наличию среди них большого числа физиологически активных веществ и потенциальных лекарственных средств, а также эффективному использованию их в тонком органическом синтезе. Направленный поиск легкодоступных субстратов, на основе которых возможен синтез новых гетероциклических ансамблей, крайне важен для создания конструктивной базы современных исследований по обнаружению соединений с выраженной биологической активностью.

1,5-Дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, повышенный интерес к которым проявляется в последнее время, до сих пор остаются малоизученными соединениями, несмотря на то, что различные производные демонстрируют широкий спектр биологической активности. Методы синтеза пирролинонов основываются на взаимодействии различных карбонилсодержащих соединений с *N*-нуклеофилами, окислении производных пиррола, восстановлении малеимидов, реакциях аминов с производными лактонов и др. Однако общие способы синтеза серосодержащих производных этих привлекательных гетероциклов отсутствуют. В связи с этим разработка методов синтеза, основанных на доступных реагентах, изучение строения и реакционной способности тиопроизводных 3-пирролин-2-она является актуальной задачей.

Одним из перспективных направлений синтеза 3-пирролин-2-онов является взаимодействие производных 2(5*H*)-фуранона с азотсодержащими реагентами. Сернистые производные пирролинона могут быть также получены при взаимодействии незамещенных пирролинонов с серосодержащими нуклеофилами. Литературные данные, касающиеся упомянутых реакций, чрезвычайно скудны, при этом отсутствует сравнение реакционной способности пирролинонов и их кислородных аналогов (фуранонов). Актуальность исследований в данном направлении обусловлена и тем, что сочетание в молекуле серосодержащих заместителей и фармакофорных лактамных фрагментов может привести к появлению новых практически значимых свойств, отсутствующих у изученных ранее производных 3-пирролин-2-она.

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на то, что 3,4-дигалоген-5-гидрокси-3-пирролин-2-оны впервые синтезированы более ста лет назад, в литературе практически отсутствуют данные о структуре этих соединений и реакционной способности, тогда как кислородные аналоги – 2(5*H*)-фураноны изучены широко и подробно. Не разработаны общие методы синтеза различным образом замещенных серосодержащих производных 3-пирролин-2-она. Проведенные в рамках данной работы исследования восполняют этот пробел.

**Целью настоящей работы** явилась разработка препаративных методов синтеза, исследование строения и свойств сернистых производных 3-пирролин-2-она разного структурного типа. Для получения новых тиопроизводных планировалось исследовать возможность как прямого введения серосодержащих фрагментов в циклическую систему 3-пирролин-2-она с помощью тиолов и дитиолов (реакции

---

<sup>1</sup> Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11–2011 ДИССЕРТАЦИЯ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ. Структура и правила оформления.

тиилирования), так и взаимодействие азотсодержащих моно- и бинуклеофильных реагентов (аммиака, аминов, диаминов, аминокспиртов) с тиопроизводными ряда 2(5*H*)-фуранона.

**Научная новизна.** В работе подробно изучены реакции тиилирования 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-она в разных условиях, выявлена гораздо меньшая реакционная способность пирролинона по отношению к тиолам по сравнению с мукохлорной кислотой. Показано, что реакции пирролинона с ароматическими тиолами, проводимые в водном растворе едкого кали или в ацетоне в присутствии триэтиламина, протекают с образованием продуктов замещения атома хлора у атома углерода С<sup>4</sup> лактамного цикла.

Разработан удобный подход к синтезу различных 4-тиозамещенных производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на реакциях аммиака и аминов с соответствующими 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонами, содержащими тиозаместитель в четвертом положении лактонного цикла.

Впервые обнаружены протекающие в условиях кислотного катализа превращения соединений, содержащих фрагмент 3-пирролин-2-она, в производные 1*H*-пиррол-2,5-диона и бензо[*b*]тиофено[4,5-*b*]пиррол-2,3-диона.

В реакциях аммонолиза и аминирования получены новые типы тиилированных азотсодержащих гетероциклических соединений, труднодоступные для получения другими методами: 3,4-дитиозамещенный лактам, 1,2-*бис*[3-пирролин-2-он-1-ил]этан, *бис*-тиоэфиры пирролинона, производные [1,4]дитиино[2,3-*c*]пиррол-5-она. Синтезировано и охарактеризовано спектральными методами 61 новое гетероциклическое соединение с фрагментом 2(5*H*)-фуранона, 3-пирролин-2-она, пиридазин-3(2*H*)-она или пирролдиона.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработаны удобные препаративные способы получения широкого круга серосодержащих производных 3-пирролин-2-она и 2(5*H*)-фуранона различного строения. Данные соединения являются перспективными объектами биоскрининговых исследований, прекурсорами для создания новых лекарственных средств и сельскохозяйственных препаратов, а также стартовыми веществами в тонком органическом синтезе. Проведённые предварительные биологические исследования свидетельствуют о перспективности использования серосодержащих производных пирролинонового ряда в качестве антимикробных препаратов, а также веществ, ингибирующих образование биоплёнок.

**Методология и методы исследования.** Для синтеза серосодержащих производных 3-пирролин-2-она применены два альтернативных синтетических подхода: прямое тиилирование 3,4-дигалогенпирролинонов и реакции тиопроизводных 5-алкокси-2(5*H*)-фуранона с *N*-нуклеофилами. В рамках проведённых исследований использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов. С помощью метода препаративной колоночной хроматографии в ряде случаев разделены сложные смеси и индивидуализированы не только основные, но и минорные продукты реакций. Автором использованы современные методы установления структуры и состава полученных новых гетероциклических соединений: спектроскопия ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, хромато-масс-спектрометрия. Молекулярная и кристаллическая структура 23 новых гетероциклических соединений охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- синтез 4-тиозамещенных производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она путём прямого тиилирования пирролинона тиолами в водном растворе едкого кали;

- метод синтеза различных 4-тиозамещенных и дитиопроизводных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на реакциях аммиака и аминов с соответствующими 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонами, содержащими тиозаместитель в четвертом положении лактонного цикла;
- образование различных типов новых тиопроизводных азотсодержащих гетероциклических систем в реакциях 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов с *N,O*- и *N,N*-бинуклеофильными реагентами (гидроксиламином, аминспиртами, гидразинами и этилендиамином);
- установление тонкой структуры синтезированных соединений на основании комплексного исследования методами спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

**Личный вклад автора** заключается в поиске и анализе литературных данных по методам синтеза и химическим свойствам 3-пирролин-2-онов, обобщённых в литературном обзоре диссертации, планировании и осуществлении экспериментальной работы, анализе и обобщении полученных результатов. Все результаты, включенные в диссертацию, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Рентгеноструктурный анализ выполнен к.х.н., н.с. ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН Лодочниковой О.А.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием комплекса современных физико-химических методов анализа для установления структуры (спектроскопия ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , рентгеноструктурный анализ) и состава (элементный анализ, хромато-масс-спектрометрия) всех новых синтезированных соединений.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлялись на VIII, IX, X научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2008, 2009, 2011); XI, XIV, XV Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2008, 2011, Уфа, 2012); XIV Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008); Международной школе-конференции для молодых учёных «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам» (Черноголовка, 2008), Всероссийской научно-практической конференции «Современная химия: интеграция науки, образования и экологии» (Казань, 2009), II и III региональных научно-практических конференциях "Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений" (Казань, 2009, 2011), Международном симпозиуме "Advanced Science in Organic Chemistry" (Мисхор, Крым, 2010), II и III Международных научных конференциях «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011, Пятигорск, 2013), Международном конгрессе по органической химии (Казань, 2011).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения диссертационных материалов, 5 статей в сборниках научных трудов, тезисы 14 докладов в материалах международных, российских и региональных конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа оформлена на 172 страницах машинописного текста, содержит 4 таблицы, 16 схем и 22 рисунка. Она состоит из введения, трёх глав, заключения, списка цитируемой литературы из 257 наименований и Приложения.

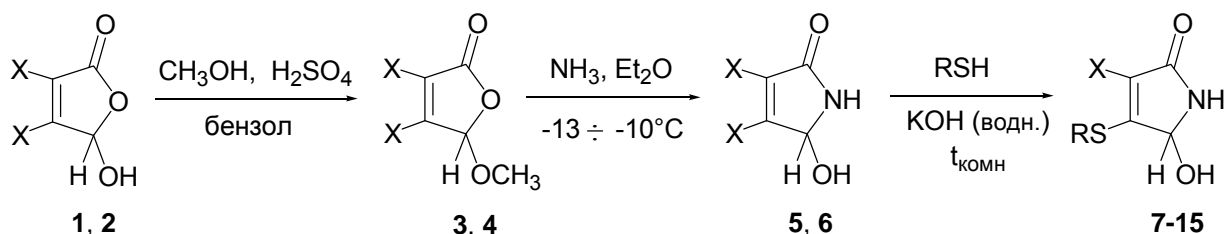
В первой главе приведены литературные данные о различных методах синтеза производных ряда 3-пирролин-2-она, их реакционной способности, а также немногочисленные сведения о серосодержащих производных 3-пирролин-2-она. Вторая глава представляет результаты исследования реакций прямого тиолирования 3-пирролин-2-она, а также процессов аммонолиза и аминирования тиопроизводных 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонов, позволяющих получать различные тиолированные 3-пирролин-2-оны. В ней также рассмотрены методы получения дитиопроизводных пирролинонового ряда различного строения, проведен анализ результатов реакций 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов с *N,O*- и *N,N*-бинуклеофильными реагентами. Экспериментальная часть (третья глава диссертации) содержит описание проведенных синтетических экспериментов и спектральных исследований.

Автор являлся исполнителем молодежного гранта Академии наук РТ № 03-13 / 2009 (Г); государственных контрактов № 02.740.11.0633, 14.740.11.1040, 14.740.11.1027 Министерства образования и науки РФ.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез 4-тиозамещенных производных 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она

5-Гидрокси-3,4-дигалоген-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны (**5** и **6**, далее именуемые «пирролиноны») получали в две стадии из мукохлорной **1** и мукобромной **2** кислот, превращая их в 5-метоксипроизводные **3** и **4** (схема 1). Далее по модифицированной методике через охлажденные эфирные растворы фуранонов **3** и **4** пропускали газообразный аммиак и выделяли пирролиноны **5** и **6**.



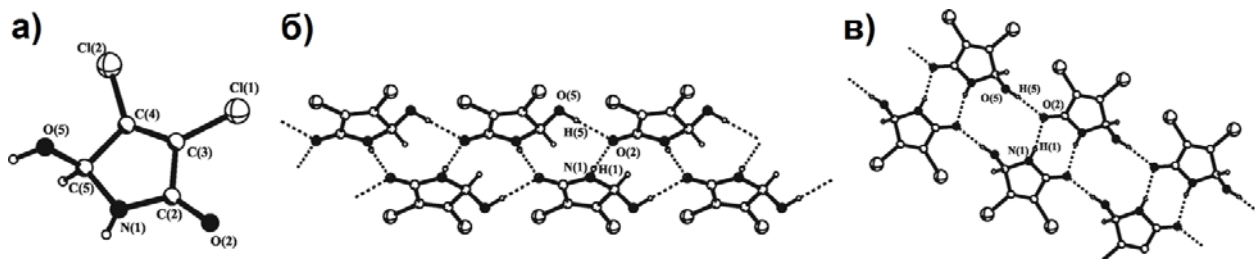
X = Cl **1**, **3**, **5** (72%); X = Br **2**, **4**, **6** (77%); X = Cl: R = Ph **7** (58%), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **8** (70%), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **9** (53%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **10** (89%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **11** (61%), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **12** (56%), 1-Naphthyl **13** (63%), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> **14** (62%); X = Br R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **15** (67%)

**Схема 1** – Синтез пирролинонов **5** и **6** и их реакции с тиофенолами

В отличие от кислородных аналогов **1** и **2**, для которых характерно раскрытие лактонного цикла в основных средах, молекулы пирролинонов **5** и **6** не склонны к кольчато-цепной таутомерии. Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C в различных дейтерорастворителях (CDCl<sub>3</sub>, ацетон-*d*<sub>6</sub>, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, пиридин-*d*<sub>5</sub>, D<sub>2</sub>O) и в водном растворе щелочи свидетельствует о том, что во всех средах пирролиноны **5** и **6** находятся исключительно в циклической γ-лактамной форме.

По данным метода рентгеноструктурного анализа (РСА), оба пирролинона **5** и **6** (рис. 1) кристаллизуются в моноклинной centrosymmetric пространственной группе *P*2<sub>1</sub>/*c*, однако кристаллы их не являются изоструктурными. В обоих кристаллах реализуются межмолекулярные классические водородные связи с одинаковыми мотивами (N<sup>1</sup>–H<sup>1</sup>...O<sup>2</sup> и O<sup>5</sup>–H<sup>5</sup>...O<sup>2</sup>), однако симметрические

отношения между взаимодействующими молекулами принципиально различны. В кристалле пирролинона **5** формируются гомохиральные плоские ленты, а в кристалле соединения **6** - трехмерные гетерохиральные слои (рис. 1б и в).



**Рисунок 1** – а) Геометрия молекулы **5** в кристалле (геометрия молекулы **6** аналогична); фрагмент кристаллической упаковки молекул **5** (б) и **6** (в)

В литературе отсутствуют данные по реакциям 3,4-дигалогенпирролинонов с серосодержащими нуклеофильными реагентами, тогда как для 2(5*H*)-фуранонов в зависимости от условий проведения реакций получены продукты нуклеофильного замещения разного типа.

В случае пирролинонов **5** и **6** прямое тиолирование удалось осуществить только в  $\beta$ -положении лактамного цикла и наблюдать значительно более низкую реакционную способность в реакциях с тиофенолами по сравнению с фуранонами **1** и **2**. Так, реакции пирролинона **5** с тиофенолами в присутствии триэтиламина как основания и в присутствии различных веществ кислотного характера практически не идут. Продукты замещения атома хлора у атома углерода  $C^4$  лактамного цикла – тиоэфиры **7–15** были получены при взаимодействии пирролинонов **5** и **6** с тиофенолами в водном растворе едкого кали (схема 1).

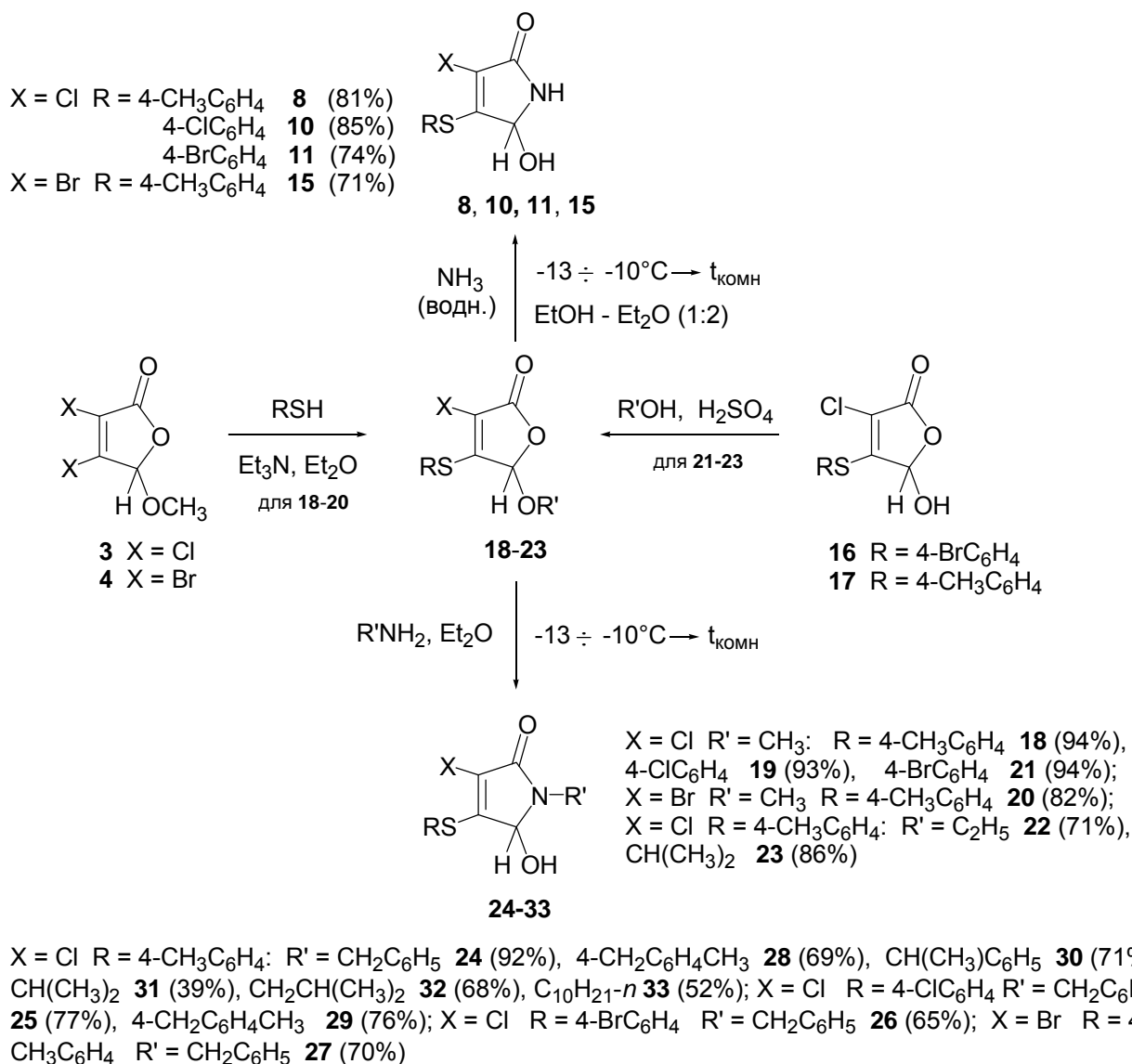
Отметим, что в аналогичных условиях в молекулах 2(5*H*)-фуранонов **1** и **2** замещению на арилтиогруппу подвергается атом галогена в третьем положении лактонного цикла. Разное поведение гетероциклов **1**, **2** и **5**, **6** в реакциях с тиофенолами, проводимых в водном растворе щелочи, связано, скорее всего, с разной способностью изучаемых гетероциклов к кольчато-цепной таутомерии.

Различие в реакционной способности мукохлорной кислоты **1** и пирролинона **5** по отношению к тиолат-анионам можно объяснить особенностями электронной структуры обсуждаемых соединений. Квантово-химические расчеты последних были проведены на разных уровнях теории (HF, MP2, DFT) с широким варьированием базисных наборов (вплоть до попповских 6-311++G(3df,3pd) и даннинговских) и различных функционалов (B3LYP, PBE) с полной оптимизацией геометрии. При различиях в полученных абсолютных значениях энергии, геометрических и электронных характеристик все расчеты показали принципиально общую картину. Как и следовало ожидать, учитывая «мягкость» тиолат-анионов как нуклеофилов, электрофильную активность сравниваемых гетероциклов **1** и **5** можно связать с энергией и локализацией их низших свободных молекулярных орбиталей (НСМО). В пирролиноне **5** НСМО расположена значительно выше, чем в мукохлорной кислоте **1** (например, в B3LYP/6-311++G(3df,3pd)-расчетах  $\Delta\epsilon_{\text{НСМО}} \sim 0.4$  эВ), чем и объясняется пониженная реакционная способность азотсодержащего гетероцикла **5**. При этом в пирролиноне **5** дифференциация гранично-орбитальных плотностей в НСМО у атомов углерода  $C^4$  и  $C^3$  заметно больше, чем в фураноне **1** (суммы квадратов

коэффициентов от базисных функций  $\pi$ -симметрии равны в том же методе расчета в пирролиноне **5** 0.35 у атома  $C^4$  и 0.27 у атома  $C^3$ , тогда как в мукохлорной кислоте **1** 0.29 и 0.25, соответственно). Замещению атома хлора в положении 4 пирролинона **5** способствует и меньшая прочность связи  $C^4-Cl$  по сравнению со связью  $C^3-Cl$  - большая длина первой из связей и меньшая электронная плотность  $\rho(r)$  в критической точке связи  $C^4-Cl$  (1.166) по сравнению со связью  $C^3-Cl$  (1.184) в том же B3LYP/6-311++G(3df,3pd)-методе расчета.

Строение новых тиоэфиров **7–15** доказано методами спектроскопии ЯМР и ИК. Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1H$  пирролинонов **7–15**, зарегистрированных в ацетоне- $d_6$ , являются очень близкие химические сдвиги сигналов метинового протона у атома углерода  $C^5$  и протона гидроксильной группы, в области 5.3–5.5 м.д.

В качестве альтернативного подхода к синтезу 4-тиозамещенных пирролинонов, помимо прямого тиолирования пирролинонов **5** и **6**, нами была применена реакция аммонолиза 5-алкоксипроизводных фуранона **18–23**, молекулы которых заведомо содержат тиозаместитель в четвертом положении лактонного цикла (схема 2).



**Схема 2** – Синтез тиоэфиров **18–23** и их реакции с аммиаком и первичными аминами

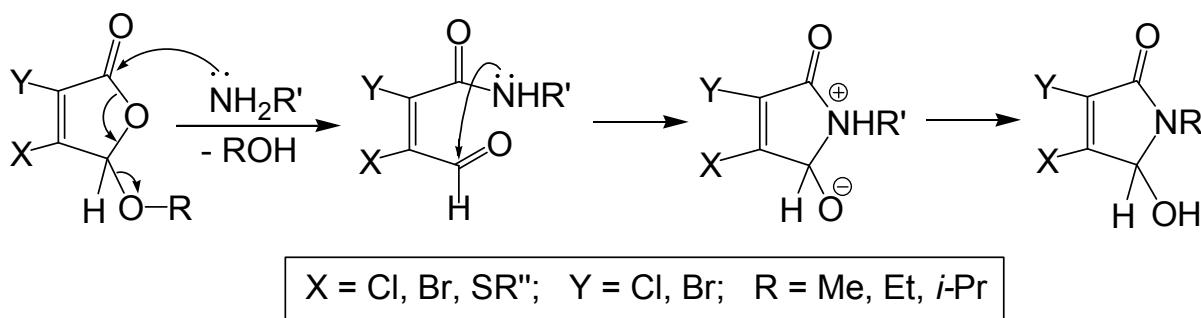


Тиоэфиры фуранонового ряда **18–23** были синтезированы по одному из двух методов: по реакции тиолирования фуранонов **3** и **4** в основной среде, либо с помощью кислотно-катализируемой реакции этерификации 5-гидроксипроизводных **16** и **17**. На следующей стадии проводили аммонолиз 5-алкоксипроизводных **18–23**, выдерживая при перемешивании растворы этих соединений в эфирно-этанольной смеси с водным раствором аммиака сначала при охлаждении, а затем при комнатной температуре. В результате с хорошими выходами выделяли тиоэфиры пирролинового ряда **8**, **10**, **11**, **15** (схема 2). Отметим, что выдерживание реакционной смеси при низкой температуре на начальном этапе позволяет предотвратить протекание побочных реакций, предположительно связанных с атакой нуклеофильных реагентов по атомам углерода C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup> и C<sup>5</sup> лактонного цикла.

Использование первичных аминов бензильного и алифатического рядов в реакциях с фуранонами **18–21** привело к получению новых *N*-замещенных 4-арилсульфанил-5-гидрокси-3-пирролин-2-онов **24–33** (схема 2). Сравнение реакционной способности различных аминов показало, что в случае изобутил-, децил- и бензиламинов реакции с тиоэфирами фуранона идут при комнатной температуре. Для изопропил- и  $\alpha$ -метилбензиламинов потребовалось длительное кипячение в эфирно-этанольной смеси, а в случае ароматических аминов (анилина, *n*-анизидина и *n*-фенилендиамина) реакции не наблюдались даже при длительном кипячении реагентов в высококипящих растворителях. Последнее, по-видимому, связано как с более низкой нуклеофильной способностью анилинов по сравнению с первичными алифатическими аминами, так и с пониженной электрофильностью серосодержащих производных фуранона по сравнению с нетиолированными аналогами.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов реакций с бензиламином и 4-метилбензиламином **24–29** диастереотопные метиленовые протоны проявляются в виде АВ-квадруплета при 4.2–4.8 м.д. с неэквивалентностью  $\Delta\delta_{AB}=0.44\text{--}0.51$  м.д. в ацетоне-*d*<sub>6</sub> и константой <sup>2</sup>*J*<sub>AB</sub>=15.2–15.4 Гц.

Варьируя условия эксперимента, мы показали, что для получения 5-гидроксипирролинонов могут быть использованы не только 5-метокси-2(5*H*)-фураноны, но и 5-этоксипроизводные **22** и **23** (схема 2), при этом выходы продуктов не зависят существенно от природы фуранона. Мы полагаем, что обсуждаемые реакции могут протекать по механизму, включающему стадии нуклеофильной атаки по карбонильному атому углерода лактонного цикла и дезалкоксилирования (схема 3).

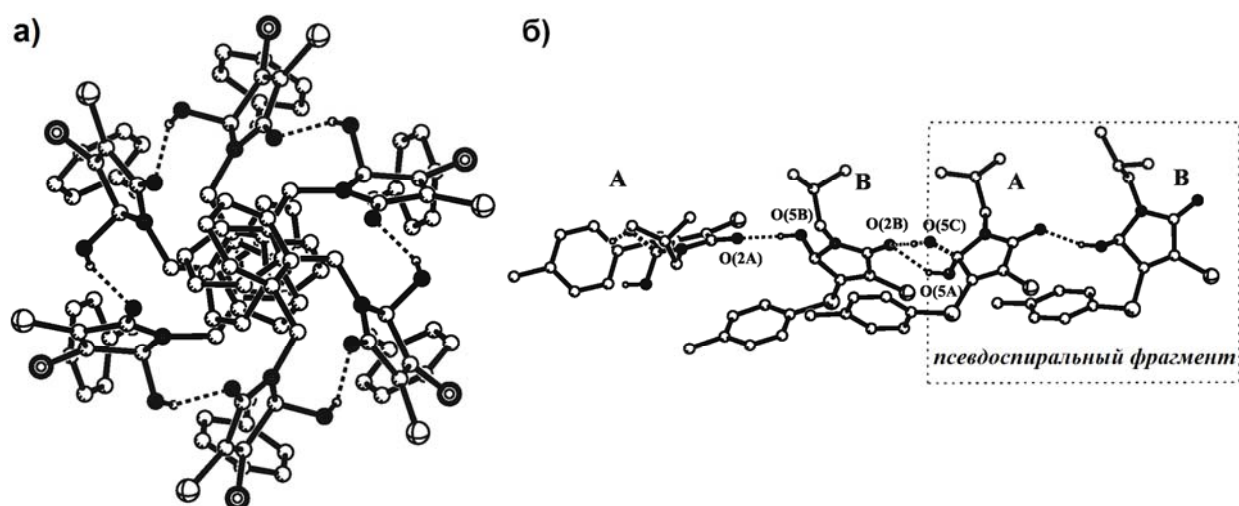


**Схема 3** – Возможный механизм реакций 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами

Мониторинг реакции фуранона **18** с бензиламином методом ЯМР спектроскопии в дейтерированном ТГФ в интервале температур от  $-30$  до  $+50^\circ\text{C}$  и анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  реакционных смесей, зарегистрированных во времени и при разных температурах, позволил выявить образование в реакции метанола, что согласуется со схемой 3, включающей стадию дезалкоксилирования.

Большинство продуктов реакций с первичными аминами являются кристаллическими, структура пирролинонов **24**, **28**, **29** и **32** изучена методом РСА. Интересно, что все соединения кристаллизуются из раствора в бензоле различным образом. Так, соединение **24** при кристаллизации претерпевает спонтанное разделение энантиомеров (хиральная пространственная группа  $P6_5$ ), в кристалле реализуется редкий супрамолекулярный ассоциат - водородносвязанная спираль вокруг винтовой оси шестого порядка (рис. 2а).

Пирролиноны **28**, **29** и **32** кристаллизуются в виде рацемических соединений. Основной супрамолекулярный ассоциат в кристалле **28** ( $P2_1/n$ ) представлен гетерохиральной цепочкой, образованной чередующимися независимыми молекулами А и В, а в случае пирролинона **29** ( $P\bar{1}$ ) – гетерохиральными centrosymmetric димерами. Наиболее сложен тип упаковки соединения **32**, которое представлено в кристалле независимыми молекулами А и В (молекула В полностью упорядочена, а в молекуле А обнаружена разупорядоченность атома  $\text{O}^5$  по двум положениям  $\text{O}^{5A}$  и  $\text{O}^{5C}$  с заселенностями 0.67:0.33). Чередующиеся молекулы А и В образуют водородносвязанную цепочку, в которой, с учетом разупорядоченности, гомохиральные участки сочетаются с гетерохиральными (рис. 2б). Интересно отметить, что на одном участке цепочки взаимное расположение молекул А и В практически точно повторяет взаимное расположение соседних молекул в составе спирали сульфида **24**, в то время как на другом участке цепочки воспроизводится взаимное расположение молекул А и В в кристалле **28**.

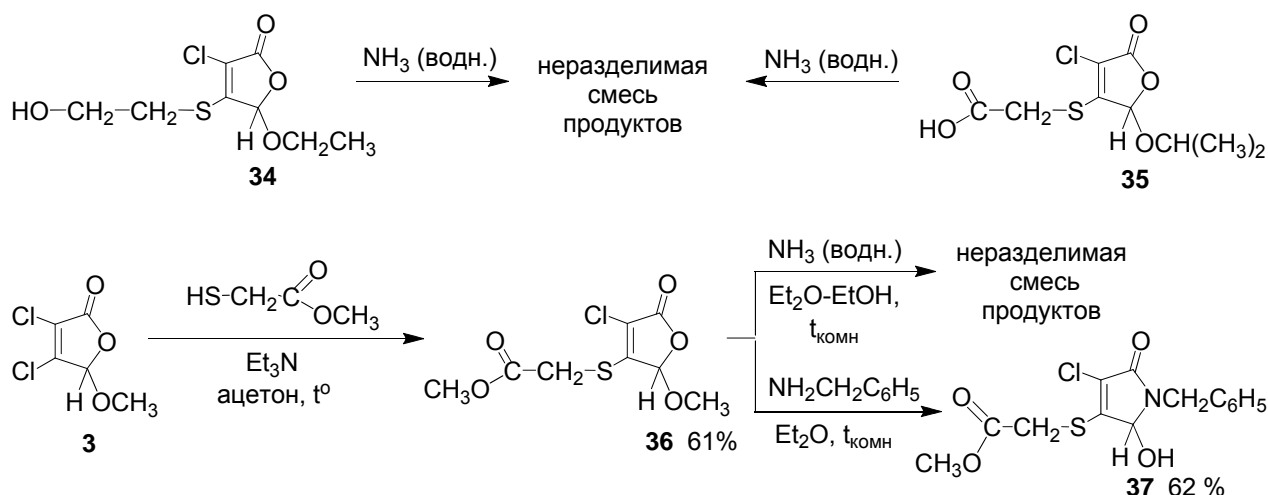


**Рисунок 2** – а) Водородносвязанная спираль молекул **24** (проекция на плоскость  $z=0$ ),  
б) гетерохиральная цепочка молекул **32**

В реакциях аммиака с фуранонами **34** и **35**, содержащими фрагмент 2-меркаптоэтанола и 2-меркаптоуксусной кислоты, образовались неразделимые смеси продуктов, что связано с другими направлениями реакций, предположительно, с

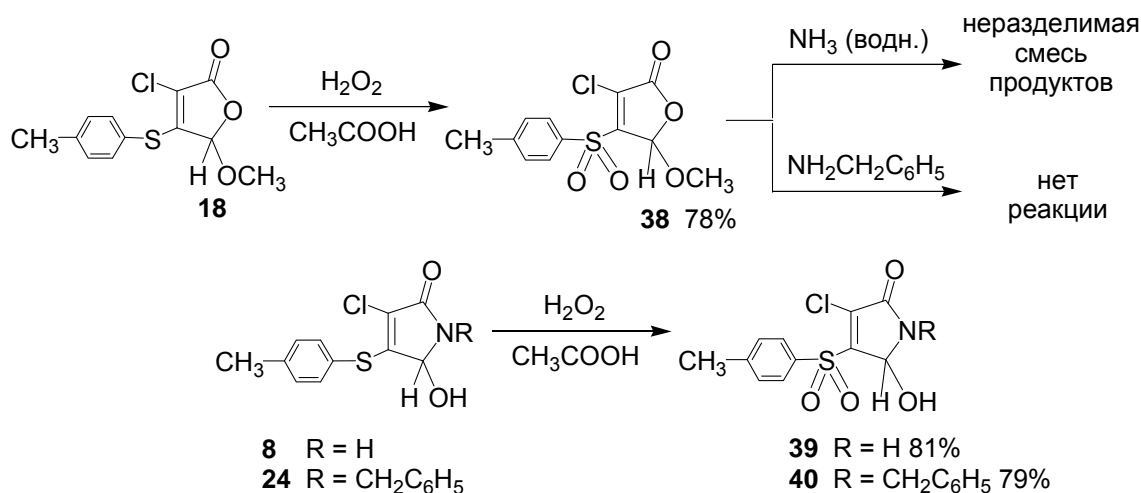
участием групп OH и COOH заместителей у атома углерода C<sup>4</sup> (схема 4). В отличие от фуранона **1** прямое тиолирование пирролинона **5** в основной среде с помощью меркаптоэтанола и меркаптоуксусной кислоты не идет, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей присутствуют лишь сигналы исходного соединения **5**.

Пирролинон **37**, содержащий фрагмент SCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> в 4 положении лактамного цикла явился преобладающим продуктом в реакции 5-метокси-2(5H)-фуранона **36** с бензиламином (схема 4), тогда как при взаимодействии с водным раствором аммиака образовалась неразделимая смесь продуктов. Сульфон **38**, полученный при окислении фуранона **18** пероксидом водорода в уксусной кислоте, в реакции с аммиаком также дал сложную смесь продуктов, а с бензиламином реакция не прошла (схема 5).



**Схема 4** – Синтез производных пирролинона, содержащих фрагменты 2-меркаптоэтанола и 2-меркаптоуксусной кислоты

Полученные экспериментальные данные по реакциям аммиака с фуранонами **34**, **35** и **38** позволяют говорить о том, что метод аммонолиза применим в препаративном плане в отношении тех 5-алкокси-2(5H)-фуранонов, которые не содержат активных функциональных групп, способных реагировать с N-нуклеофилами. Новые сульфонильные производные пирролинона **39** и **40** были получены с хорошими выходами в реакциях окисления тиоэфиров пирролинона **8** и **24** (схема 5).



**Схема 5** – Синтез сульфонильных производных пирролинона **39** и **40**

Таким образом, при использовании в качестве исходных соединений соответствующих производных 5-метокси-2(5*H*)-фуранона **18–23**, заведомо содержащих арилтиозаместители в четвёртом положении лактонного цикла, в реакциях с водным раствором аммиака или первичными аминами получены различные 4-тиопроизводные пирролинонового ряда. Учитывая гораздо более низкую реакционную способность азотистого гетероцикла **5** по сравнению с его кислородным аналогом **1** в реакциях нуклеофильного замещения, необходимо отметить такие достоинства настоящего метода, как быстрота протекания реакции, легкость проведения синтеза и разработки реакционных смесей, а также хорошие выходы конечных чистых продуктов.

## 2. Реакции дитиопроизводных 5-метокси-2(5*H*)-фуранона с аммиаком и бензиламином

Разработанный метод синтеза 4-арилтио-5-гидрокси-3-пирролин-2-онов был опробован для получения производных пирролинона, содержащих в молекуле два атома серы. Сернистый бицикл **41** переводили в метоксипроизводное **42**, которое при взаимодействии с водным раствором аммиака и бензиламином приводило к образованию с хорошими выходами новых сернистых бициклических соединений ряда [1,4]дитиино[2,3-*c*]пиррол-5-она **43** и **44** (схема 6).

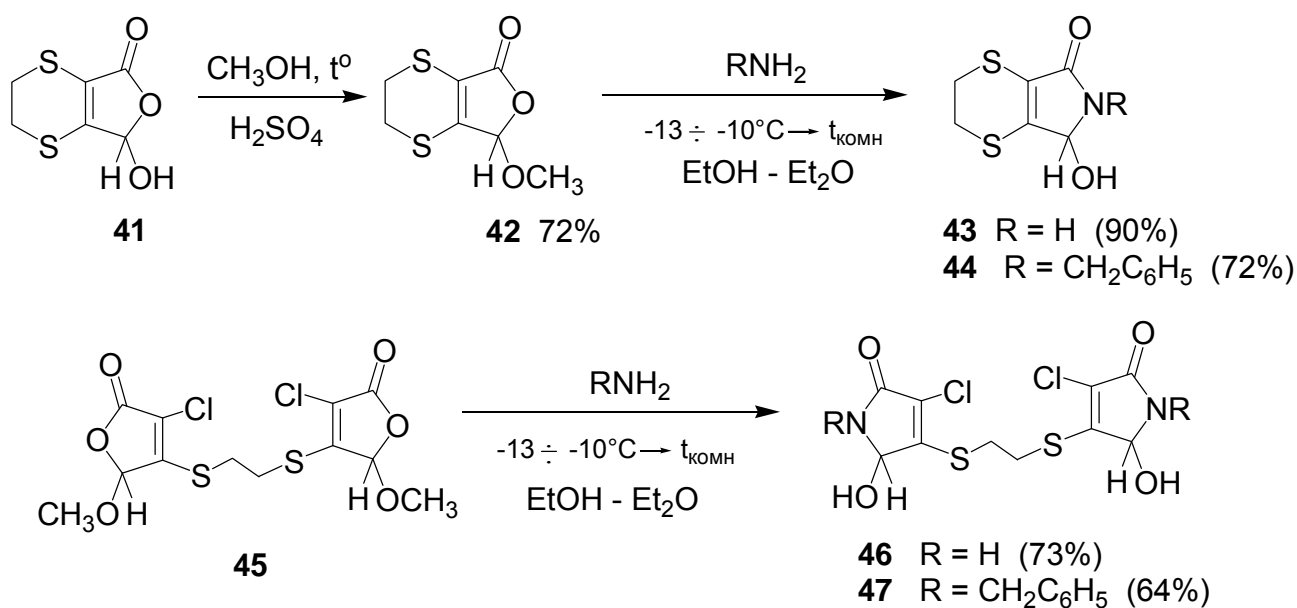


Схема 6 – Синтез дитиопроизводных пирролинона **43**, **44**, **46** и **47**

Дитиопроизводное **45** в аналогичных экспериментальных условиях было превращено в *бис*-тиоэферы **46** и **47**, в молекуле которых два лактамных фрагмента соединены  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$  цепочкой по атомам углерода  $\text{C}^4$  (схема 6). Интересно отметить, что при взаимодействии соединения **45** с аммиаком из реакционной смеси в первую очередь выпадал осадок *мезо*-диастереомера **46а**, кристаллический образец которого для РСА получен из раствора в ДМСО в виде кристаллосольвата с молекулами растворителя состава 1:2.

Дитиопроизводное фуранона другого типа **48**, содержащее в молекуле два *n*-толилтио-заместителя в 3 и 4 положениях лактонного цикла, в реакции с водным

раствором аммиака в качестве преобладающего продукта дало ожидаемый пирролинон **49** (схема 7). По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  в реакционной смеси присутствовали также дисульфид **51** и минорный гетероциклический продукт, который, предположительно, имеет строение фуранона **50**.

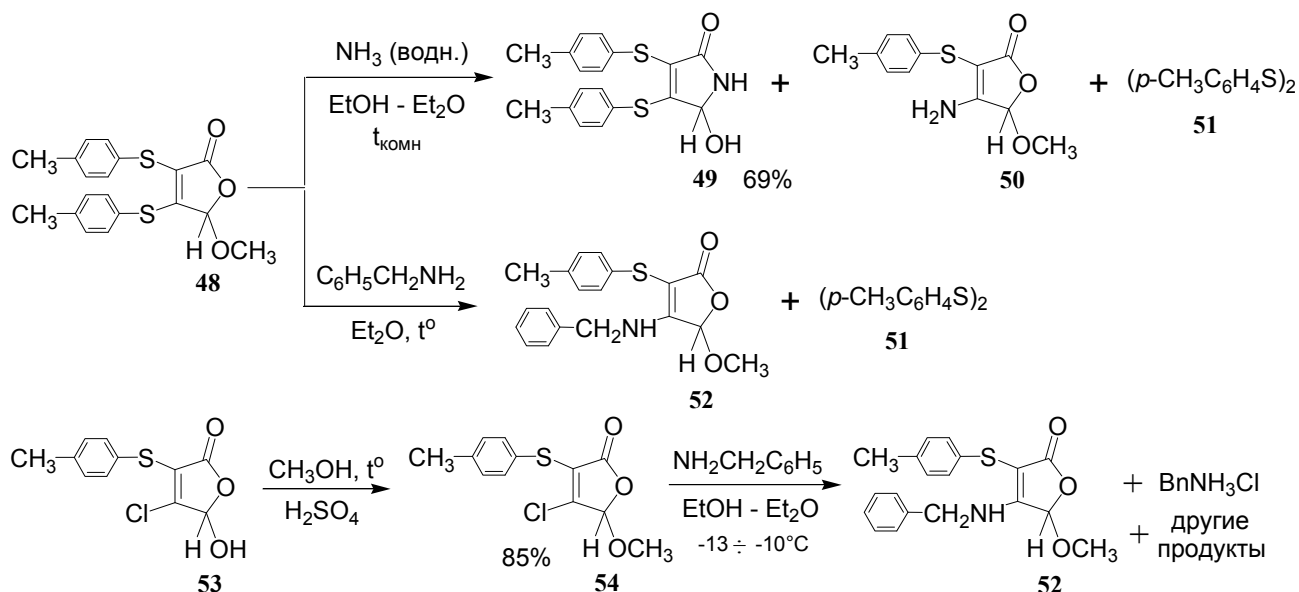


Схема 7 – Реакции фуранонов **48** и **54** с *N*-нуклеофильными реагентами

Реакция фуранона **48** с бензиламином при пониженной температуре не имела места, а при кипячении реагентов получена сложная смесь продуктов, из которой выделены дисульфид **51** и фуранон **52**. Соединения **50** и **52** можно рассматривать как результат побочного процесса – нуклеофильного замещения *n*-толилтио-группы у атома углерода  $\text{C}^4$  лактонного цикла на amino- или бензиламино-группы.

Следует отметить, что соединение **52**, наряду с другими продуктами, образуется при взаимодействии бензиламина с 5-метоксипроизводным **54**, который получали из 3-тиозамещенного фуранона **53** (схема 7). По-видимому, реакции соединения **54** с аммиаком и бензиламином даже при пониженной температуре протекают неоднозначно с реализацией нескольких конкурентных направлений и образованием смесей веществ фуранонового, пирролинонового и, возможно, ациклического строения.

Таким образом, нами разработаны методы синтеза новых дитиопроизводных пирролинона разного структурного типа: сернистых бициклических соединений **43** и **44**, бис-тиоэфиров пирролинона **46** и **47**, 3,4-дитиозамещенного пирролинона **49**. В качестве исходных соединений успешно использованы соответствующие дитиопроизводные 5-метокси-2(5*H*)-фуранона. Показано, что в связи с пониженной электрофильностью пирролинона указанные дитиопроизводные не удастся получить методом прямого тиолирования гетероцикла **5** с помощью этан-1,2-дитиола и *n*-тиокрезола. Это позволяет подчеркнуть привлекательность использованного синтетического подхода для получения как моно-, так и дитиопроизводных пирролинонового ряда.

### 3. Реакции 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов с *N,N*-бинуклеофильными реагентами

В реакции с 5-метокси-2(5*H*)-фуранонами были также вовлечены различные азотсодержащие бинуклеофильные реагенты, использование которых сулит возможность конструирования разнообразных типов гетероциклических систем моно- и бициклического строения на базе пирролинона за счет участия одного или обоих нуклеофильных центров. В качестве *N,N*-бинуклеофилов нами выбраны гидразин, фенилгидразин и этилендиамин, при этом было интересно провести сравнительное изучение их реакционной способности по отношению к фуранону **18**.

В реакции фуранона **18** с моногидратом гидразина образовалось два продукта в соотношении 1:15 – шестичленный азотистый гетероцикл ряда пиридазин-3(2*H*)-она **55** и 1-амино-3-пирролин-2-он **56** в качестве доминирующего продукта (схема 8). Пятичленный гетероцикл **56** при длительном кипячении в бензоле или толуоле с количественным выходом превратился в пиридазинон **55**. При кипячении пирролинона **56** в ацетоне в течение 10 часов образовалась смесь соединений **56**, **55** и гидразона **57** в соотношении 0.80:0.11:0.09, соответственно. Увеличение времени кипячения приводило к возрастанию содержания пиридазинона **55**.

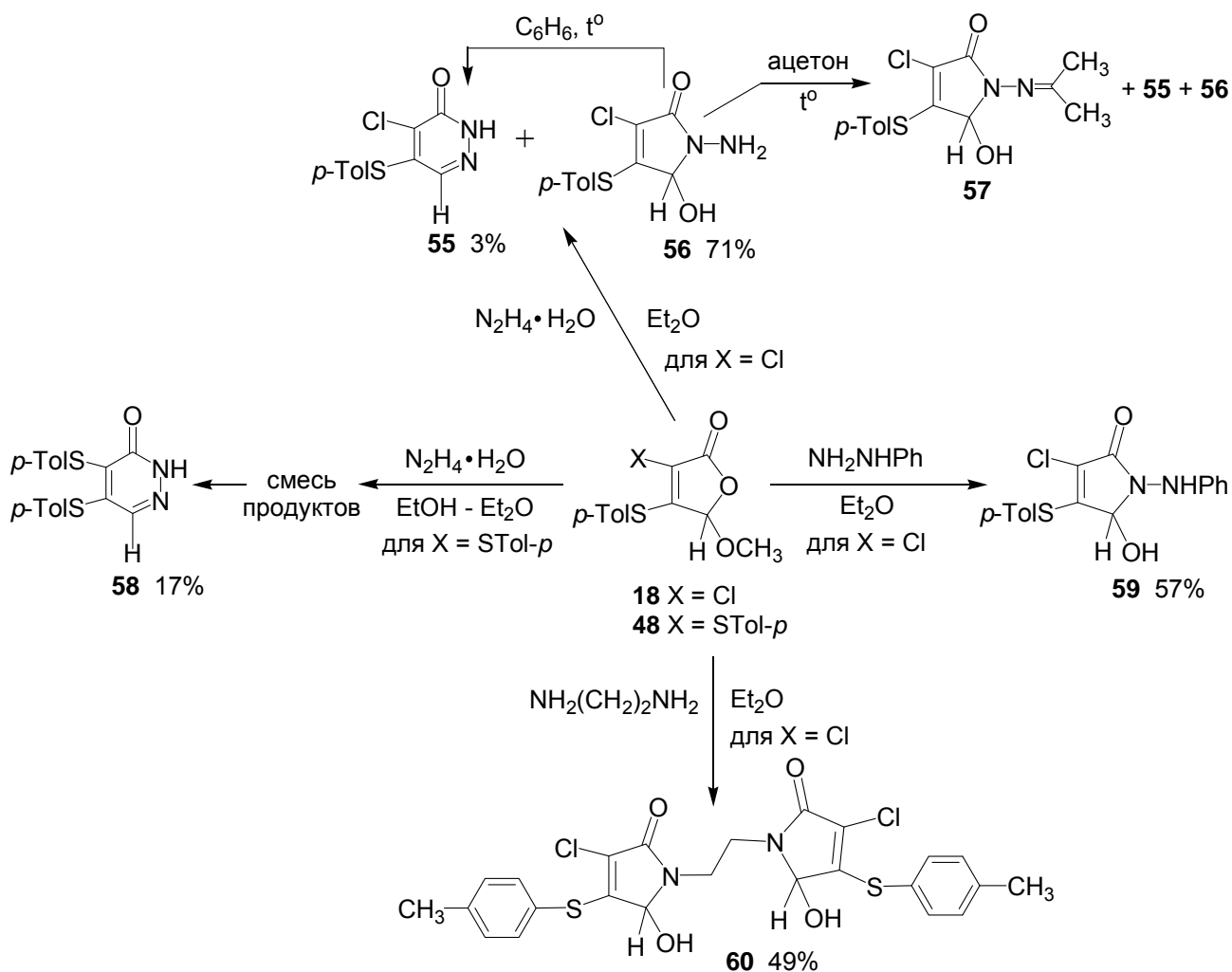
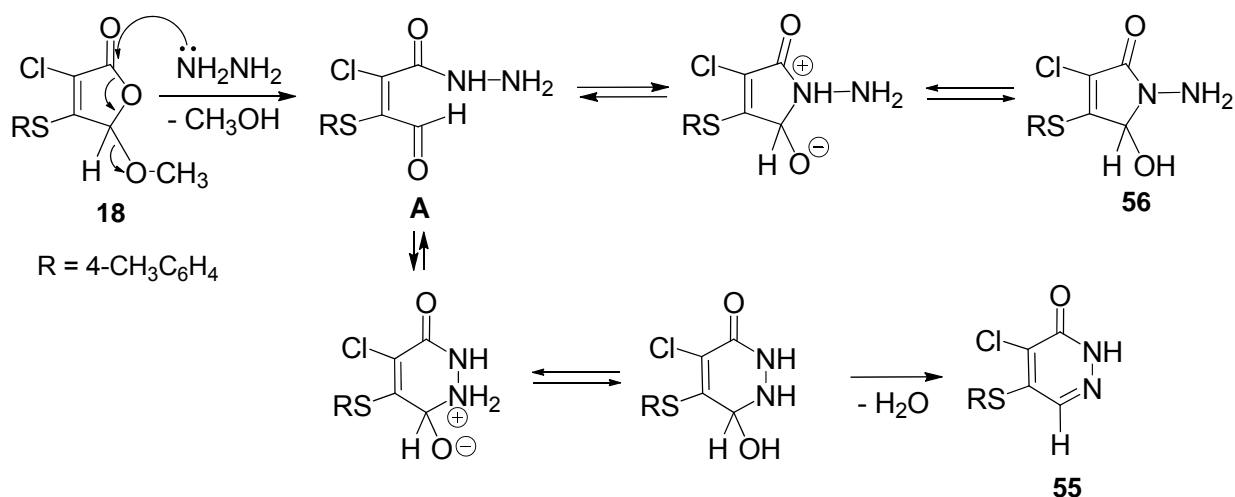


Схема 8 – Реакции 5-метоксифуранонов с *N,N*-бинуклеофильными реагентами

Наиболее вероятной представляется следующая схема взаимодействия 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов с гидразином с образованием двух азотистых гетероциклов **55** и **56** (схема 9). Первоначальная атака одного из нуклеофильных центров реагента по карбонильному атому углерода сопровождается дезалкоксилированием с образованием ациклического аддукта **A**. Нуклеофильное присоединение того же азотного центра по второй карбонильной группе приводит к образованию лактама **56**. В случае внутримолекулярной атаки свободной аминогруппы аддукта **A** по карбонильному атому углерода происходит расширение цикла и после дегидратации образуется пиридазинон **55**.



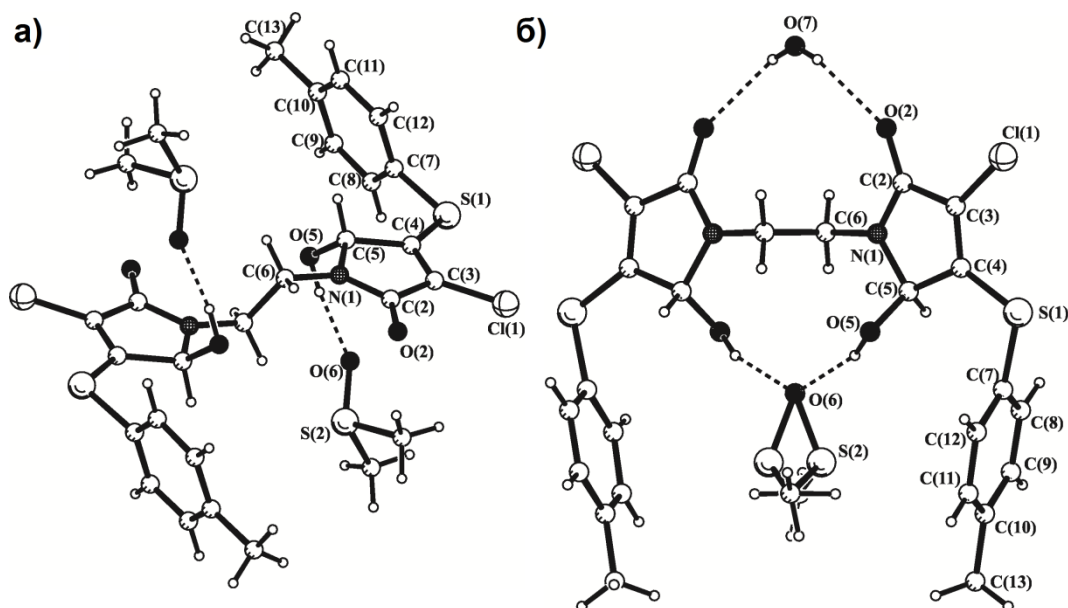
**Схема 9** – Предполагаемый механизм образования соединений **55** и **56**

Реакция моногидрата гидразина с 3,4-дитиозамещённым фураноном **48** протекает неоднозначно и ведет к смеси продуктов, в которой идентифицированы исходный фуранон **48** и пиридазинон **58** в соотношении 1:0.8 соответственно. Дитиозамещенный пиридазинон **58** (схема 8) выделен из реакционной смеси благодаря низкой растворимости. В реакции фуранона **18** с фенилгидразином полной конверсии исходного соединения также не происходит, при этом образуется единственный продукт **59**.

Использование в реакции с фураноном **18** этилендиамина (соотношение 2:1) позволило получить новое соединение **60**, в молекуле которого два лактамных фрагмента соединены посредством мостика  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  по атомам азота N<sup>1</sup> (схема 8). Бис-лактамы **60** образуются в виде смеси двух диастереомеров, о чем свидетельствует удвоение большинства сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} реакционной смеси. Соотношение диастереомеров равно 1:1, на что указывает наличие в области 5.39 и 5.43 м.д. спектра ЯМР <sup>1</sup>H двух синглетов равной интенсивности, соответствующих метиновому протону у атома углерода C<sup>5</sup>. Из раствора в ДМСО выпал осадок соединения **60**, из которого под микроскопом отобраны индивидуальные кристаллические образцы двух диастереомеров, пригодные для РСА.

Из раствора в ДМСО и *мезо*-форма, и *dl*-пара энантиомеров бис-лактама **60** кристаллизуются в виде сольватов. Для *мезо*-изомера обнаружены кристаллы двух полиморфных модификаций – триклинной **60a** и моноклинной **60б**, которые характеризуются одинаковым стехиометрическим составом (бис-лактамы – ДМСО, 1:2), одинаковой конформацией молекул и системой водородных связей (рис. 3а).

Существенные различия обнаруживаются в кристаллической упаковке полиморфов. *dl*-Пара энантиомеров выделена в виде смешанного сольвата **60в**: бис-лактам - ДМСО - H<sub>2</sub>O состава (1:1:1) (рис. 3б).



**Рисунок 3** – а) Геометрия молекулы *мезо*-изомера и система водородных связей в модификации **60а** (для кристалла **60б** картина полностью аналогична), б) геометрия молекулы *dl*-изомера и система водородных связей в кристалле **60в**

Таким образом, в реакциях фуранонов с *N,N*-бинуклеофильными реагентами в зависимости от природы бинуклеофила образуются азотистые гетероциклы разного структурного типа: пиридазины **55** и **58**, 1-амино- и 1-фениламинопирролиноны **56** и **59**, а также бис-лактам **60**.

#### 2.4. Реакции производных 2(5*H*)-фуранона с *N,O*-бинуклеофильными реагентами и кислотно-катализируемые реакции 3-пирролин-2-онов

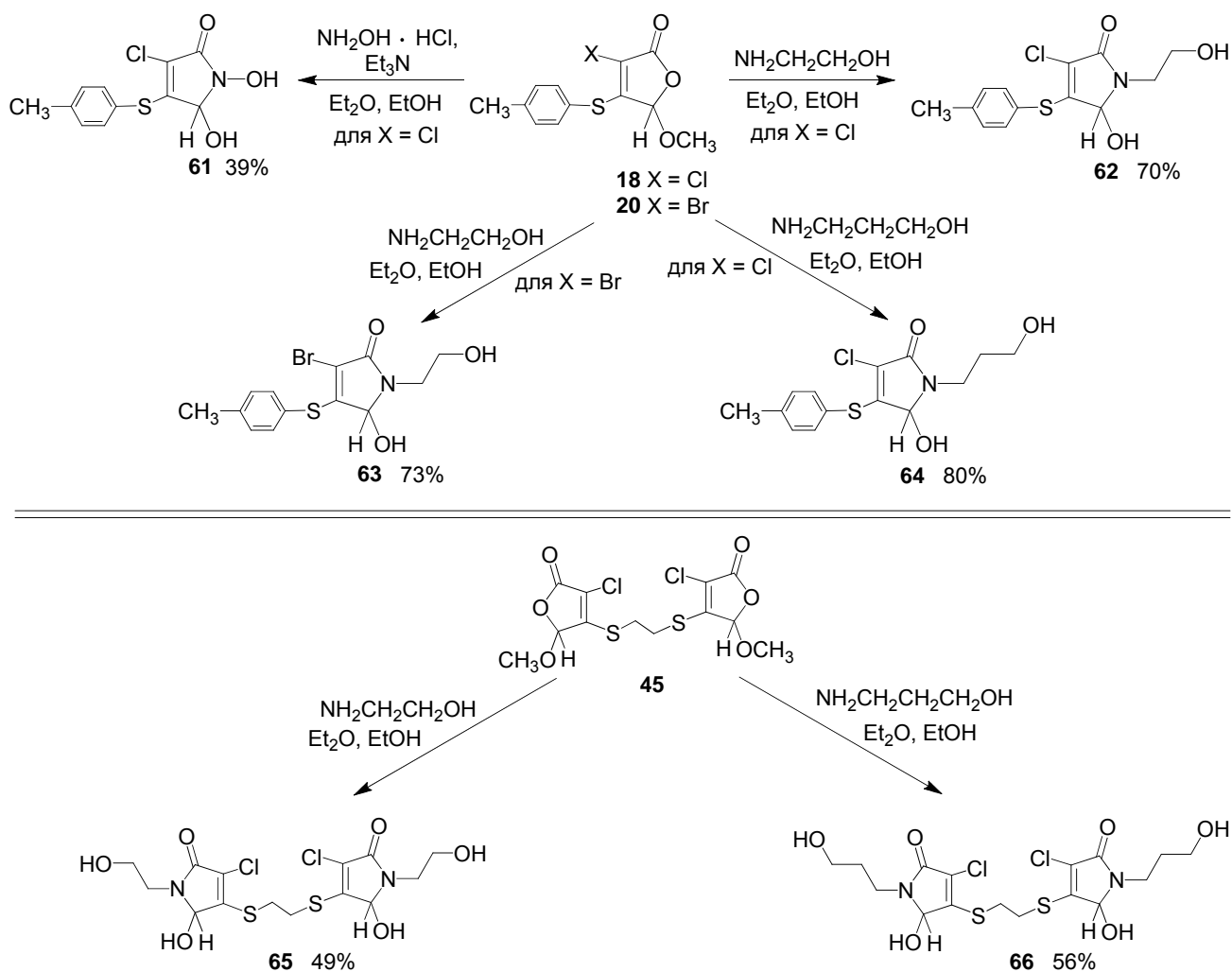
Изучены реакции 5-метоксифуранонов **18**, **20** и бис-тиоэфира **45** с гидроксиламином, 2-этанол амином и 3-пропанол амином. В синтезах использовали молярное соотношение фуранона и реагента равное 1:1.5 в случае фуранонов **18**, **20** и соотношение 1:3 для бис-тиоэфира **45**. Во всех реакциях были получены новые *N*-замещенные пирролиноны **61–66**, в молекулах которых присутствует свободная гидроксильная группа в боковой цепи заместителя у атома азота N<sup>1</sup> (схема 10).

Реакцию с гидрохлоридом гидроксиламина проводили в присутствии триэтиламина, при этом фуранон **18** до конца не реагировал (≈30%). При взаимодействии аминспиртов с бис-тиоэфиром **45** образовывались смеси продуктов с преобладанием соответствующих бис-тиоэфиров пирролинонового ряда **65** и **66**, которые обладают крайне низкой растворимостью в большинстве органических растворителей.

Строение новых пирролинонов **61–66** доказано методами спектроскопии ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, соединения **61**, **62** и **64** охарактеризованы методом РСА.



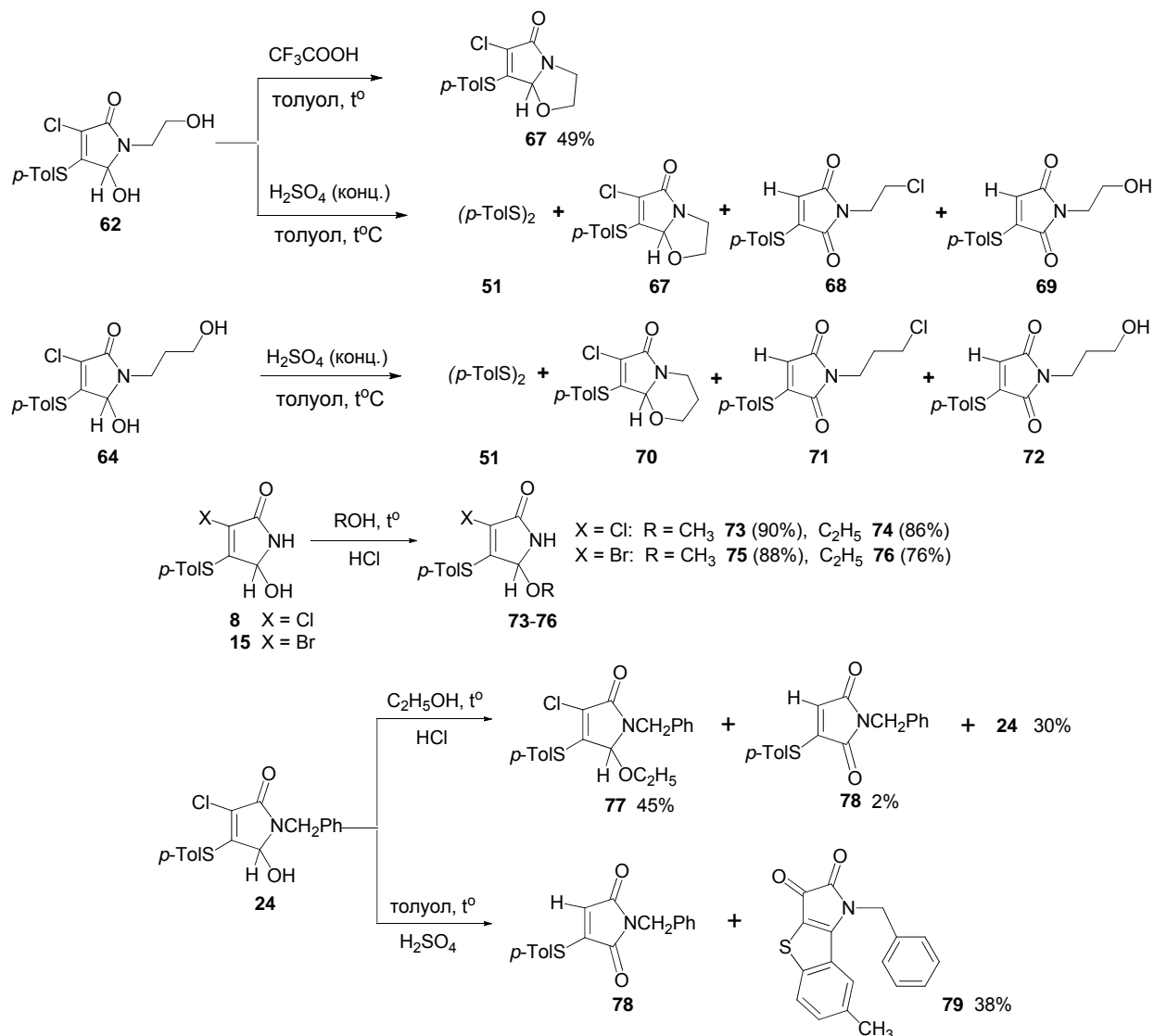
Пирролиноны **62–66** являются привлекательными исходными соединениями для дальнейших химических превращений. Нами изучены реакции внутримолекулярной дегидратации соединений **62** и **64** в условиях кислотного катализа (схема 11). При кипячении пирролинона **62** в присутствии трифторуксусной кислоты образовалось бициклическое соединение **67**. При использовании в реакциях с пирролинонами **62** и **64** концентрированной серной кислоты помимо преобладающих конденсированных бициклических соединений **67** и **70** методом колоночной хроматографии также выделены минорные продукты реакций: дисульфид **51** и производные малеимида **68**, **69**, **71** и **72**, в молекулах которых неожиданным оказалось наличие атома водорода вместо атома хлора в четвертом положении 1*H*-пиррол-2,5-дионового цикла (схема 11).



**Схема 10** – Реакции 5-метокси-2(5*H*)-фуранонов с аминспиртами

Обнаружение продуктов малеимидного строения в кислотно-катализируемых реакциях побудило нас исследовать реакции этерификации и других 5-гидрокси-пирролинонов. При взаимодействии незамещенных по атому азота пирролинонов **8** и **15** с метанолом и этанолом в присутствии соляной кислоты образовались исключительно 5-алкокси-пирролиноны **73–76** (схема 11). При длительном кипячении в спирте *N*-бензилпроизводного **24** наряду с ожидаемым 5-этокси-пирролиноном **77**, в качестве минорного продукта выделен дион **78**.

Мы полагаем, что образование пирролдиона **78** возможно не только из 5-гидроксипирролинона **24**, как показано на схеме 11, но и из его 5-этоксипроизводного **77**. Специальным опытом было показано, что при кипячении соединения **77** в этаноле в присутствии HCl в реакционной смеси действительно образуется малеимид **78** ( $\approx 9\%$ ).

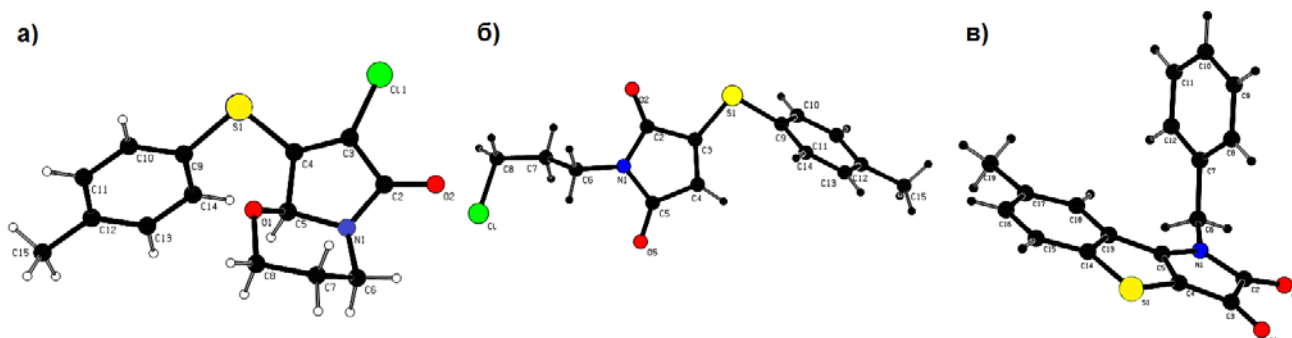


**Схема 11** – Кислотно-катализируемые реакции пирролинонов

Охарактеризовано поведение пирролинона **24** в толуоле при кипячении в присутствии концентрированных HCl и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В случае с HCl соединение **24** не претерпело никаких изменений, а в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> получена смесь соединений (схема 11), из которой методом колоночной хроматографии выделены малеимид **78** и новый продукт, который по спектральным данным и РСА имеет трициклическое строение **79**. На рисунке 4 представлена молекулярная структура бициклического соединения **70**, диона **71** и трициклического конденсированного гетероцикла **79**.

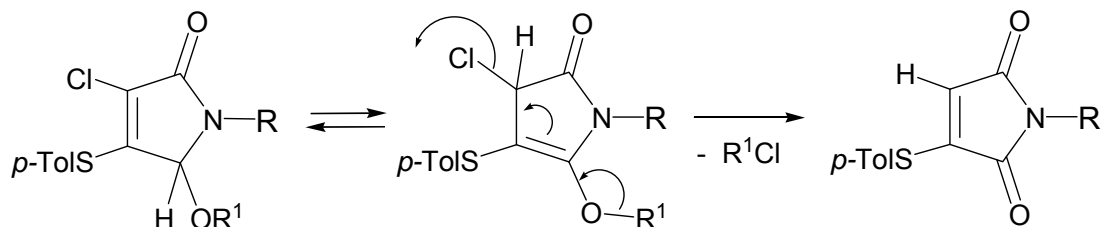
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H пирролдионов **68**, **69**, **71**, **72** и **78** сигнал винильного протона проявляется в виде синглета в области 5.6–5.8 м.д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} присутствуют два сигнала атомов углерода карбонильных групп в области 168–171

м.д., а сигнал атома углерода  $C^4(H)$  проявляется в области 119–121 м.д. Структура соединения **71** подтверждена данными РСА.



**Рисунок 4** – Геометрия молекул **70**, **71** и **79** в кристалле

Что касается превращений производных 3-пирролин-2-она в 1*H*-пиррол-2,5-дионы, то примеры подобных реакций в литературе отсутствуют, тогда как обратные превращения различных производных малеимида в пирролины известны. Мы полагаем, что образование дионов **68**, **69**, **71** и **72** из пирролинов **62** и **64**, диона **78** из *N*-бензилпирролинона **24** и 5-этоксипроизводного **77** (схема 11) в общем виде может быть описано схемой 12. В результате перемещения протона в  $\alpha$ -положение по отношению к карбонильной группе возможно возникновение промежуточных изомерных 4-пирролин-2-онов, из молекул которых элиминирует хлорид-анион с образованием производных малеимида.



**Схема 12** – Предполагаемая схема образования 1*H*-пиррол-2,5-дионов из производных 3-пирролин-2-она

Таким образом, использование *N,O*-бинуклеофильных реагентов в реакциях с метоксифуранонами позволило получить новые пирролины **61–66**, конденсированные бициклические соединения **67** и **70**, содержащие лактамный фрагмент. В условиях кислотного катализа выявлены новые типы превращений отдельных пирролинов в производные 1*H*-пиррол-2,5-диона и бензо[*b*]тиофено[4,5-*b*]пиррол-2,3-диона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. 5-Гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-он демонстрирует гораздо меньшую реакционную способность по отношению к тиолам по сравнению с 5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5*H*)-фураноном. Реакции 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-она с

ароматическими тиолами, проводимые в водном растворе едкого кали или в ацетоне в присутствии триэтиламина, приводят к образованию продуктов замещения атома хлора у атома углерода C<sup>4</sup> лактамного цикла.

2. Разработан удобный подход к синтезу различных 4-тиозамещенных производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на реакциях аммиака и аминов с соответствующими 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонами, содержащими тиозаместитель в четвертом положении лактонного цикла.

3. В реакциях дитиопроизводных 5-метокси-2(5*H*)-фуранона с аммиаком, бензиламином и аминспиртами получены новые дитиопроизводные пирролинона, труднодоступные для синтеза другими методами: 3,4-дитиозамещенный лактам, производные [1,4]дитиино[2,3-*c*]пиррол-5-она и *бис*-тиоэфиры пирролинона.

4. При взаимодействии 4-[(4-метилфенил)сульфанил]-5-метокси-3-хлор-2(5*H*)-фуранона с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами образуются азотистые гетероциклы разного структурного типа. Продуктами реакции с моногидратом гидразина являются производные 3-пирролин-2-она и пиридазин-3(2*H*)-она, а в реакции с фенилгидразином образуется исключительно 1-фениламино-3-пирролин-2-он. С помощью этилендиамина получен новый *бис*-лактам, *dl*-пара энантиомеров и две полиморфные модификации *мезо*-формы которого охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа.

5. В реакциях 4-[(4-метилфенил)сульфанил]-5-метокси-3-хлор- и 3-бром-2(5*H*)-фуранонов с аминспиртами (2-аминоэтанол и 3-аминопропанол-1) получены соответствующие 1-гидроксиалкил-5-гидрокси-3-пирролин-2-оны, которые в условиях кислотного катализа подвергаются внутримолекулярной дегидратации с образованием новых бициклических конденсированных *N,O*-гетероциклов.

6. Впервые обнаружены протекающие в условиях кислотного катализа превращения производных 3-пирролин-2-она в 1*H*-пиррол-2,5-дионы и бензо[*b*]тиофено[4,5-*b*]пиррол-2,3-дион.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Косолапова, Л. С. Синтез и структура продуктов реакций 4-[(4-метилфенил)сульфанил]-5-метокси-3-хлор-2(5*H*)-фуранона с *N,N*-бинуклеофильными реагентами / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, М. Ф. Валиев, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Изв. АН, Сер. хим. – 2013. – № 2. – С. 457–463.
2. Косолапова, Л. С. 3,4-Ди[(4-метилфенил)сульфанил]-5-метокси-2(5*H*)-фуранон в реакциях с азотсодержащими нуклеофилами / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, Д. А. Козяков, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т. 36. – № 11. – С. 1–11.
3. Курбангалиева, А. Р. Реакции 2-меркаптоуксусной кислоты с мукохлорной кислотой и ее производными / А. Р. Курбангалиева, Н. Ф. Девятова, Л. С. Косолапова, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, И. А. Литвинов, Г. А. Чмутова // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 1. – С. 126–133.
4. Курбангалиева, А. Р. Синтез и структура новых серосодержащих производных 3-пирролин-2-она / А. Р. Курбангалиева, Л. С. Косолапова, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов : сб. науч. тр. Всерос. конф. – Саратов, 2008. – С. 157–161.
5. Косолапова, Л. С. Первые тиопроизводные 5-гидрокси-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова

- // Сборник статей XI Научной конференции по органической химии: сб. науч. тр. Всерос. конф.-школы молодых учёных. – Екатеринбург, 2008. – С. 124–127.
6. Косолапова, Л. С. Синтез серосодержащих производных 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова // Сборник статей Итоговой научно-образовательной конференции студентов Казанского государственного университета: сб. науч. тр. рег. конф. – Казань, 2008. – С. 137–139.
7. Косолапова, Л. С. Новые тиопроизводные 5-гидрокси-3-пирролин-2-она: синтез и строение / Л. С. Косолапова // Сборник статей Итоговой научно-образовательной конференции студентов Казанского государственного университета: сб. науч. тр. рег. конф. – Казань, 2009. – С. 136–139.
8. Косолапова, Л. С. Синтез и строение новых гетероциклических систем на базе 3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, М. Ф. Валиев, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Материалы XIV Молодежной конференции по органической химии: сб. науч. тр. Всерос. конф.-школы молодых учёных. – Екатеринбург, 2011. – С. 133–136.
9. Лодочникова, О. А. Кристаллизация производных пирролинона: через образование гомохиральных слоёв к полному спонтанному разделению / О. А. Лодочникова, Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, И. А. Литвинов // Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам: сб. тез. междунар. конф.-школы молодых учёных. – Черноголовка, 2008. – С. 28.
10. Косолапова, Л. С. Синтез арилтиоэфиров 5-гидрокси-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Сборник тезисов VIII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ: тез. рег. конф. – Казань, 2008. – С. 47.
11. Косолапова, Л. С. Новые серосодержащие производные 5-гидрокси-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений: сб. тез. II рег. науч.-практ. конф., посвящённой 80-летию кафедры общей и органической химии КГМУ. – Казань, 2009. – С. 79–80.
12. Косолапова, Л. С. Новые тиоэфиры 5-гидрокси-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Сборник тезисов IX Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ: тез. рег. конф. – Казань, 2009. – С. 49.
13. Косолапова, Л. С. Новые тиоэфиры 5-гидрокси-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Современная химия: интеграция науки, образования и экологии: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф., посвящённой 75-летию кафедры химии ТГГПУ. – Казань, 2009. – С. 25–26.
14. Косолапова, Л. С. Синтез и химические свойства новых серосодержащих производных 3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, М. Ф. Валиев, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Сборник тезисов «International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry». – Мисхор. Крым. 21-25 июня, 2010. – С-107.
15. Курбангалиева, А.Р. Мукохлорная кислота и её производные в синтезе новых *O*-, *S*- и *N*-гетероциклов / А. Р. Курбангалиева, Л. З. Латыпова, Л. С. Косолапова, Э. Г. Билалова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry: сб. тез. междунар. конф. – Мисхор, Крым, 2010. – С-120.

16. Косолапова, Л. С. Азотсодержащие бинуклеофильные реагенты в реакции с 5-метокси-2(5*H*)-фуранонами / Л. С. Косолапова, М. Ф. Валиев, Р. Ф. Хакимов, О. А. Лодочникова, А. Р. Курбангалиева // Сборник тезисов X Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ К(П)ФУ: тез. рег. конф. – Казань, 2011. – С. 50.
17. Бердников, Е. А. Эффективные методы синтеза серосодержащих производных 3-пирролин-2-онов / Е. А. Бердников, Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева, М. Ф. Валиев, О. А. Лодочникова, Г. А. Чмутова // Новые направления в химии гетероциклических соединений: сб. тез. междунар. науч. конф. – Железноводск, 2011. – С. 57.
18. Лодочникова, О. А. Получение и структура двух полиморфных модификаций *N*-(4-метилбензил)-5-гидрокси-4-[(4-метилфенил)тио]-3-хлор-3-пирролин-2-она / О. А. Лодочникова, Л. С. Косолапова, А. Р. Курбангалиева // Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений: сб. тез. III рег. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Казань, 2011. – С. 58–59.
19. Kosolapova, L. S. A synthetic approach to sulfur-containing derivatives of 3-pyrroline-2-one / L. S. Kosolapova, M. F. Valiev, A. R. Kurbangalieva, O. A. Lodochnikova, E. A. Berdnikov, G. A. Chmutova // Book of Abstracts of the International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds: тез. междунар. конф. – Kazan, 2011. – P. 150.
20. Lodochnikova, O. A. Unexpected chiral helical supramolecular structures on the basis of 3-pyrroline-2-one and 2(5*H*)-furanone derivatives / O. A. Lodochnikova, L. Z. Latypova, L. S. Kosolapova, A. R. Kurbangalieva // Book of Abstracts of the International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds: тез. междунар. конф. – Kazan, 2011. – P. 292.
21. Косолапова, Л. С. Разработка подходов к синтезу дитиопроизводных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она / Л. С. Косолапова, Д. А. Козяков, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Сборник тезисов XV молодёжной школы-конференции по органической химии: тез. Всерос. конф. – Уфа, 2012. – С. 44.
22. Курбангалиева, А. Р. Моно- и дитиопроизводные 2(5*H*)-фуранона в синтезе новых азотсодержащих гетероциклов / А. Р. Курбангалиева, Л. С. Косолапова, Д. А. Козяков, Р. Р. Сибгатуллина, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Новые направления в химии гетероциклических соединений: сб. тез. междунар. науч. конф. – Пятигорск, 2013. – С. 85.

Соискатель



Л.С. Косолапова